

BULLETIN

DE

L'INSTITUT PASTEUR

REVUES ET ANALYSES

DES TRAVAUX DE BACTÉRIOLOGIE, MÉDECINE, BIOLOGIE GÉNÉRALE, PHYSIOLOGIE, CHIMIE BIOLOGIQUE

dans leurs rapports avec la

MICROBIOLOGIE

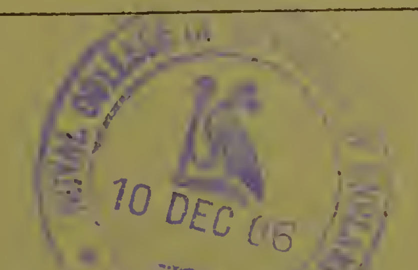
Publication bi-mensuelle

EXTRAIT

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain (6e)

Le BULLETIN DE L'INSTITUT PASTEUR paraît le 15 et le 30 de chaque mois.
Il forme tous les ans un volume de plus de 1000 pages.
Prix de l'abonnement : **Paris, 22 fr. ; Départements et Union postale, 24 fr.**

EXTRAIT du *Bulletin de l'Institut Pasteur*, tome IV,
nos 17-18, 15 et 30 septembre 1906.



LES VACCINATIONS ANTICHOLÉRIQUES AUX INDES.

Par W. M. Haffkine.

Environ un an après la découverte du vibrion cholérique, au moment de l'apparition du choléra en Espagne, en 1885, le Dr Jaime Ferran, de Valence, déclara avoir découvert un virus atténué capable de servir de vaccin contre cette maladie. Avec ce vaccin, il inocula de nombreuses personnes dans les localités atteintes par l'épidémie.

La nouvelle de ce traitement se répandit en Europe, et les pouvoirs publics déléguèrent auprès de M. Ferran des savants pour étudier le nouveau vaccin, son mode de préparation et ses effets. Le gouvernement français confia cette tâche à une commission, sous les auspices de M. Pasteur, composée de MM. Brouardel, Charrin et Albarran. Au moment où les commissaires se rendirent à Valence, M. Ferran ne jugea pas encore possible de publier la méthode de préparation de son vaccin, mais consentit à leur indiquer les localités où se trouvaient des personnes traitées, afin d'y faire une enquête sur l'effet de ces opérations. Les détails qu'ils purent ainsi recueillir, ne permirent malheureusement pas de former un jugement sur la question. Ces détails furent consignés dans un rapport daté du 5 juillet 1885, et adressé au Ministre du Commerce.

« Les statistiques mortuaires espagnoles », disent les rapporteurs, « possèdent toutes deux défauts qui les vicient absolument : on ignore le chiffre réel de la population et on dissimule le nombre de décès dus au choléra ».

Les auteurs expliquent en détail pourquoi les chiffres publiés par les partisans de M. le docteur Ferran n'étaient pas acceptables, et arrivent à la conclusion suivante. « Aucun des arguments

invoqués en faveur de cette doctrine ne résiste à la critique ; la preuve de la valeur prophylactique des inoculations anticholériques pratiquées par M. Ferran, n'est donc pas faite ».

*
* *

M. Ferran a fait connaître ultérieurement que son traitement consistait dans l'emploi de cultures en bouillon de vibrions, isolés directement de personnes atteintes de choléra. Le vaccin était donc le virus naturel tel qu'il se présentait chez les malades. Les démonstrations expérimentales qu'on entreprit sur des animaux d'après les indications de M. Ferran et d'après d'autres méthodes préconisées plus tard, ne parvinrent pas à apporter une conviction sur la possibilité de vacciner contre le choléra.

En 1888, de nouvelles espérances furent conçues à la suite d'importantes recherches faites sur des cobayes et des pigeons par M. Gamaleia, de la station antirabique d'Odessa. Des études de contrôle entreprises à Paris et à Berlin démontrèrent cependant que les faits décrits par ce savant, bien que très exacts, s'appliquaient à un vibrion spécial découvert par lui dans les volailles d'Odessa et qu'il nomma *Vibrio metchnikovi* ; que ce vibrion était distinct de celui du choléra de l'homme, et que les expériences de Gamaleia ne s'appliquaient pas aux races du microbe du choléra.

Deux ans après le Dr Gamaleia, je repris le problème à l'Institut Pasteur, à Paris.

Au procédé de M. Ferran qui rappelait la pratique préjennérienne de variolisation, j'opposai une méthode qui dérivait des principes de *vaccination* établis par Jenner et Pasteur. Depuis la découverte de la mutabilité des virus infectieux, il est devenu évident qu'on ne saurait appliquer une culture de microbes vivants au traitement de l'homme ou de grandes agglomérations d'animaux domestiques que lorsqu'on a étudié à fond les propriétés de cette culture et qu'on a trouvé le moyen de la maintenir pendant un temps indéfini, au même degré d'activité pathogène et de pouvoir vaccinant. A citer les paroles de MM. Brouardel, Charrin et Albarran, « pour donner un virus atténué dans une proportion définie, des expériences nombreuses, des essais répétés sont nécessaires. Le point capital est d'arriver à savoir si le liquide est resté virus ou devenu vaccin, et d'obtenir la constance d'atténuation. » Le même postulat relatif à la constance

d'un « virus » que l'on veut employer comme « vaccin », s'applique évidemment aux vaccins exaltés, inaugurés dans le traitement antirabique. De nouvelles élucidations en cette matière ont été apportées dans ces dernières années par les travaux de Pfeiffer et Friedberger, et par ceux de Strong, qui démontrèrent de diverses façons que le pouvoir vaccinal d'une culture variait en relation directe avec le degré de sa virulence, — une vérité qui, il y a vingt ans, servit de base à Pasteur pour son *traitement intensif* contre la rage. Je jugeai donc qu'il fallait tout d'abord obtenir avec le microbe cholérique ce que Pasteur avait désigné sous le nom de *virus fixe*, comme on en possédait un pour la variole et pour la rage.

Or, les vibrions qu'on isole de l'intestin des cholériques sont des microbes essentiellement variables ; car on trouve parmi eux des « bacilles virgules » dont la forme varie de celle d'un coccus à celle d'un filament droit ; le nombre et la disposition des cils, la sécrétion des acides, la manière de pousser dans des milieux liquides sont variables ; au point de vue de la liquéfaction de la gélatine, la variation s'étend entre une perte complète de cette propriété, et un pouvoir de dissoudre le volume entier de ce milieu. Certaines variétés poussent abondamment sur des substrata végétaux, d'autres les laissent stériles. Certaines sont phosphorescentes. La réaction de l'indol peut être positive ou négative ; et ainsi de suite. Après avoir choisi un spécimen qui paraît « typique », si l'on essaie son pouvoir pathogène, on trouvera des différences non moins frappantes. Quelques vibrions sont entièrement privés de virulence sur des animaux, d'autres tuent même les espèces les plus résistantes, quelquefois à la dose de 1/100 d'une culture sur gélose. Généralement le microbe est inoffensif, inoculé sous la peau des animaux ; plusieurs espèces cependant ont été isolées qui tuaient facilement par inoculation hypodermique ou intramusculaire.

Le procédé de Pfeiffer, la méthode d'agglutination, ou celle d'immunisation réciproque, permettent de faire un triage (1)

(1) Sans pouvoir entrer ici dans les détails, je dois mentionner qu'il y a quelques années, en me trouvant, pour des opérations contre la peste, à Baroda, près Bombay, je trouvai que le vibrion dit de Nasik, isolé par M. Simond des intestins d'un cholérique, ne vaccinait pas contre le choléra ; en même temps, il n'agglutinait pas avec du sérum d'animaux traités avec le vaccin anticholérique employé aux Indes, ni avec celui d'animaux traités avec le vibrion que j'isolai des malades à cette même occasion à Baroda. J'ai été frappé de trouver plus tard que M. Kraus, à

entre les espèces isolées, au point de vue de leurs propriétés pathogènes et spécifiques ; mais une fois un spécimen choisi et ses propriétés étudiées, en général on voit ces propriétés se modifier à un degré très considérable.

Il n'est pas rare d'avoir un microbe dont la virulence est tombée graduellement jusqu'à 1/75 de son pouvoir initial.

Les observations faites plus tard aux Indes, en 1895, ont démontré qu'en inoculation sous-cutanée chez l'homme, l'intensité des symptômes provoqués et leur durée sont en étroite relation avec la virulence des cultures et les quantités administrées. La réduction d'une dose donnée de virus exalté de 1/4 ou 1/3 lui enlevait souvent tout son effet appréciable, tandis que, avec l'accroissement de son volume, l'inflammation au point d'injection, et surtout la réaction générale, augmentaient rapidement et rendaient les hommes incapables de reprendre le travail pendant 5-6 jours et au delà. Dans l'esprit des médecins qui observaient ces effets, il ne resta pas de doute qu'avec l'augmentation de la dose on n'arrivât rapidement à une issue fatale.

Le premier problème, en maniant un virus comme celui du choléra, dans le but d'en obtenir une préparation vaccinale, était donc d'en assurer un état fixe et déterminable. Or, la pierre d'achoppement dans cette entreprise était qu'à l'encontre de beaucoup d'autres microbes, la culture des vibrions dans des animaux successifs, qui est la méthode consacrée dans ces opérations, s'arrêtait rapidement, souvent déjà après deux ou trois générations. Le point essentiel était de trouver un moyen d'assurer une succession ininterrompue de passages.

Ce problème fut résolu le jour où je me rendis compte qu'une aération temporaire du virus de passage exaltait son pouvoir pathogène, contrairement à ce que l'on savait sur l'effet de l'oxygène sur les virus en général. Sur ce fait je basai le procédé suivant :

J'injecte d'emblée dans le péritoine du cobaye une dose *plus que mortelle* de vibrions cultivés sur gélose ; l'animal meurt avec un épanchement péritonéal riche en vibrions. Cet épanchement injecté directement dans le péritoine d'un autre animal s'appauvrit en microbes et amène la mort après un délai plus long, ou bien l'animal se rétablit. Pour obvier à ce résultat, on laisse le

Vienne, sans avoir eu connaissance de mes observations, était arrivé à exclure le vibrion de Nasik du groupe des bacilles authentiques du choléra.

liquide péritonéal du premier passage au contact avec l'air pendant une quinzaine d'heures. Un second animal injecté, dans le péritoine, avec ce liquide, succombe alors plus rapidement que le premier. En procédant ainsi, on trouve cependant que les cobayes de forte taille sécrètent un liquide abondant et fluide, alors que les animaux plus petits, inoculés de la même façon, donnent des épanchements moins abondants et plus concentrés; et si on ne tient compte de cette variation, les passages peuvent être interrompus. Il faut donc avoir soin d'injecter des épanchements fluides à des animaux de taille un peu plus petite, et des épanchements concentrés à des animaux de taille plus grande. En procédant ainsi, j'arrivai, après un certain nombre de passages, à obtenir un exsudat qui tuait le cobaye dans un délai invariablement le même. Pour le vibrion sur lequel j'opérais, la virulence maxima fut atteinte entre le 20e et le 30e passage, après quoi il n'était plus possible de la dépasser. La dose mortelle en injection intrapéritonéale fut réduite environ 50 fois. L'injection intramusculaire au cobaye devint invariablement fatale, et la maladie acquit le caractère net d'une infection au lieu d'une intoxication.

C'est ce virus d'un pouvoir exalté et fixe que j'employai pour mes opérations d'immunisation. En inoculation sous-cutanée au cobaye, le virus ne tuait pas, mais produisait une mortification des tissus et une eschare de grande extension. Je m'appliquai donc à en obtenir un dérivé atténué. Pour ce faire, je cultivai le « virus fixe » dans du bouillon à la température de 39° dans une atmosphère constamment aérée ; c'est la méthode que MM. Roux et Yersin ont employée pour le bacille de la diphtérie. Je trouvai cependant que, dans ces conditions, le vibrion cholérique périt en peu de jours. Pour être à même de prolonger cette expérience pendant un temps assez long, j'ensemençais journellement, sur gélose, une prise de cette culture. Dès que je m'apercevais que le milieu était resté stérile, je recommençais l'opération sur les germes de la dernière prise conservée de la culture aérée. En procédant ainsi, j'obtins, après plusieurs générations, un virus qui, injecté sous la peau, même à des doses très élevées, ne produisait plus de phénomènes de nécrose ; bien plus, ce virus empêchait la nécrose de se produire lorsque son injection était suivie de celle du virus vibrionien exalté.

Le cobaye qui avait préalablement reçu du virus atténué, acqué-

rait donc de ce fait une immunité du tissu cutané. L'expérience prouva que l'inoculation faite ensuite avec le virus fort le mettait à l'abri de toutes formes d'infections fatales à des animaux neufs. C'est ainsi que de tels cobayes supportaient impunément des doses plusieurs fois mortelles du virus exalté, injectées dans le péritoine, dans les muscles, introduites *per os* d'après la méthode de Koch, ou dans l'intestin grêle suivant Nicati et Rietsch. Ces expériences furent ensuite répétées sur des animaux d'autres espèces, notamment lapins, pigeons et chiens, et je m'assurai que le résultat était le même.

J'essayai ensuite l'effet, sur ces vaccins, de la chaleur et des antiseptiques tels que l'acide phénique, les acides inorganiques, et autres ; et je trouvai que la stérilisation leur laissait le pouvoir immunisant, mais le réduisait considérablement.

Le jour où je me trouvai en possession de ces deux virus-vaccins, produisant un effet similaire sur des animaux d'organisation diverse, je jugeai le moment opportun pour passer aux essais sur l'homme.

Le 18 juillet 1892, je me suis injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc gauche une dose du premier vaccin deux ou trois fois supérieure à celle qui suffisait pour la vaccination des animaux. Le malaise provoqué par cette inoculation dura 24 heures ; il consistait en une élévation de la température (de 36,6 à 37,5) avec de légers symptômes fébriles : céphalalgie, sécheresse de la bouche, coloration des urines. Localement, au niveau de la piqûre, il y eut de la douleur avec une légère tuméfaction de la peau et des ganglions du côté correspondant. La douleur disparut complètement le 5e jour ; la tuméfaction dura un peu plus longtemps.

Le 24 juillet, soit six jours après la première inoculation, je me fis une nouvelle inoculation dans le tissu cellulaire sous-cutané du côté opposé ; cette fois-ci je m'inoculai du virus cholérique exalté. L'inoculation fut suivie d'élévation de température (38,6) et de douleur au niveau de l'injection ; il n'y eut ni tuméfaction de la peau, ni engorgement ganglionnaire. Trois jours après, tout rentra dans l'ordre. Aucune des deux injections ne fut suivie de troubles du côté de l'intestin.

J'injectai ensuite une soixantaine de personnes, avec des résultats à peu près semblables. Sur cinq ou six de ces sujets j'essayai l'effet de vaccins stérilisés. La réaction produite fut la même

qu'avec les vaccins vivants, mais d'une intensité sensiblement moindre.

*
* *

Le problème se présenta alors de rechercher si mes vaccins avaient une valeur pour protéger l'homme contre le choléra naturel.

Il était évident que nulle part on ne saurait trouver un champ plus propice pour pareilles expériences que dans l'Asie méridionale, où le choléra fait chaque année des milliers de victimes. Aussi, au mois de février 1893, m'embarquai-je pour l'Inde orientale. Mais en prenant cette décision, j'étais loin de m'attendre aux mille difficultés auxquelles je me heurtai dès mon arrivée. On m'avait bien prévenu des préjugés religieux des indigènes et de leur méfiance à l'égard des Européens, de la nécessité d'improviser des laboratoires pour la préparation des vaccins, de l'incrédulité du corps médical vis-à-vis de l'étiologie bactériologique du choléra, et ainsi de suite. Mais à tout cela est venue s'ajouter une déception inattendue : au lieu de trouver le choléra installé dans le pays à l'état déterminé et connu, je constatai, qu'il n'y avait que certaines régions dans les Indes, tel que le delta gangétique, où le choléra existait d'une manière endémique. Dans ces régions, les cas étaient trop peu nombreux en comparaison avec les chiffres de la population, et se présentaient d'une façon sporadique qui, au commencement, semblait rendre futile toute recherche sur l'effet d'un traitement préventif. Sur la plus grande étendue de l'Hindoustan, des épidémies surgissent à de longs intervalles de temps, tantôt dans un endroit, tantôt dans un autre très éloigné du premier, et comme ces épidémies ne durent jamais longtemps, à peine a-t-on appris leur apparition et pris des dispositions pour se rendre sur place, qu'elles commencent déjà à s'éteindre. Il a donc fallu répandre les inoculations sur une vaste étendue du territoire ; guetter les épidémies à leur apparition ; et ne pas reculer devant de longs et pénibles déplacements si l'on tenait à intervenir à leur début, ou au moins en temps utile. Arrivé enfin dans le foyer de l'épidémie, j'avais à faire accepter les vaccinations ; au début de ma campagne, n'étant pas convaincu moi même de l'efficacité de mon procédé, je ne pouvais promettre aux personnes que j'engageais à se vacciner autre chose que l'innocuité de mes vaccins ; je ne pouvais pas leur cacher qu'il s'agissait, somme toute, d'une

expérience dont l'utilité ultérieure m'était inconnue ; or, cette expérience, tout en étant inoffensive, était douloureuse et mettait les vaccinés pendant plusieurs jours dans l'impossibilité de travailler.

*
* *

C'est au mois de mars 1894 que je trouvai pour la première fois, un an après mon arrivée aux Indes, l'occasion d'intervenir au cours d'une épidémie qui éclata à Calcutta, dans une petite agglomération d'environ 200 habitants nommée Kattal Bagan. Fort heureusement, ce début fut très satisfaisant. Avant que l'on ne commençât les vaccinations, il y avait eu déjà deux cas mortels de choléra et deux cas de diarrhée cholérique. On arriva à persuader à 116 individus de se soumettre à la vaccination. Depuis, 9 nouveaux cas se déclarèrent dont 7 avec issue mortelle ; il y eut en plus un cas de diarrhée cholérique sans gravité.

Or, tous ces 10 cas se produisirent parmi les non-vaccinés qui étaient cependant en minorité ; aucun des vaccinés ne présenta de symptôme morbide.

L'histoire de cette épidémie est racontée en détail dans le Rapport Annuel de l'Office de Santé de Calcutta, par le Dr W. J. Simpson, professeur au King's College, de Londres, qui était alors directeur de l'Office sanitaire de Calcutta.

Cet heureux début gagna aux vaccinations nombre de partisans ; mais dans les deux ou trois expériences qui suivirent celle de Kattal Bagan, les résultats furent sensiblement moins favorables. C'est que je me trouvais en pleine période de tâtonnement au point de vue des doses à injecter, de l'effet des réinoculations, du temps que l'immunisation nécessitait pour s'établir sous l'influence de fortes et de faibles doses, de l'effet de l'état de réaction sur la susceptibilité à l'infection, et ainsi de suite. Ces questions qui, dans le cas d'une maladie des animaux, sont, au moins partiellement, élucidées au laboratoire avant qu'une méthode soit mise au service du public, n'ont pu être résolues que graduellement, au cours de plusieurs années d'expérimentation, sur des communautés atteintes de choléra, par la méthode que les Anglais appellent « trial and error ».

Ma première campagne d'opérations a duré vingt-neuf mois, du mois d'avril 1893 à la fin d'août 1895, et le nombre des personnes inoculées a été de 42.197, composées de 10.127 militaires

et de 32.070 civils. Dans ce nombre, étaient 294 officiers anglais, 3.206 soldats britanniques, 6.627 soldats indigènes, 889 Européens civils, 31.056 Indiens civils et 125 personnes d'origine mixte anglaise et indienne. Environ 2/3 du nombre total ont été inoculés avec les deux vaccins, les autres n'ont reçu que la première injection. Toutes ces opérations, excepté chez un seul individu, furent faites avec les vaccins vivants, que je considérais, avec raison je crois, comme promettant un résultat bien plus décisif et plus durable que les vaccins tués.

Les inoculés appartenaient à 98 localités situées dans le Bengale inférieur et le Behar, dans le Nord de l'Inde, dans la vallée du Brahmapoutre et dans les districts de l'Assam inférieur. Les points les plus éloignés de ces localités étaient séparés par une distance de 13 jours de voyage. Je fus obligé de les visiter toutes au moins deux fois, quelques-unes trois ou quatre fois, et plus. Les travaux les plus pénibles étaient ceux exécutés dans les plaines de l'Hindoustan, en plein été indien, et dans les vallées inondées de l'Assam inférieur, pendant la saison des grandes pluies.

Dans chaque localité, je me suis efforcé d'appliquer la vaccination à des personnes faisant partie de groupements d'individus qui vivaient dans des conditions similaires et étaient placés sous la surveillance du service médical et sanitaire de l'Inde. Ce but a été atteint dans 64 régiments britanniques et indigènes, dans neuf prisons civiles, dans quarante-cinq plantations de thé, dans la population des villages himalayens situés parallèlement à la grande route de pèlerinage de Hardwar, dans les *basties* ou groupements de huttes situées autour des « *tanks* » de Calcutta, etc.

Vers le commencement de septembre 1895, ma santé se trouva gravement compromise, et je fus obligé d'interrompre mes opérations et de revenir pour quelques mois en Europe. Je retournai aux Indes en février 1896 et continuai mes études jusqu'au moment où l'apparition de la peste bubonique dans l'Hindoustan m'appela d'urgence à d'autres travaux. Une trentaine de milliers de personnes furent inoculées dans cette seconde période, le plan général des opérations et de l'étude étant le même que pendant la première campagne. Le résultat de ces travaux se trouva alors suffisamment net pour qu'ils fussent confiés à un service permanent nommé par le Gouvernement (v. *infra*).

*
* *

Les observations sur l'effet de la vaccination anticholérique furent recueillies : par l'Office municipal de Santé de Calcutta et consignées dans les rapports de son directeur, le D[r] W. J. Simpson ; par le superintendant de la prison de Gaya, le chirurgien lieutenant-colonel R. Macrae ; par le superintendant de la prison de Durbhanga, le chirurgien capitaine Harold Brown ; par le chirurgien-major J. L. Peyton, chargé des troupes britanniques à Cownpore ; par le chirurgien lieutenant C. Barry et les officiers du deuxième bataillon du régiment de Manchester à Dinapore ; par le chirurgien col. Martin, médecin principal des troupes à Lucknow ; par le chirurgien-major Silcock, à Bilaspur ; par le chirurgien capit. Ch. Hare, chargé des inoculations anticholériques en Assam ; par le D[r] A. Powell et MM. H. Chamney et H. Weir, superintendants des plantations de thé de Karkuri, Kalain et Degubber ; par le D[r] A. Allen et MM. E. Todd Naylor et J. C. Tristram, superintendants des plantations de Chargolla et de Kalacherra ; par M. W. Mason, superintendant de la plantation de Palarbund ; par M. H. A. Brown Constable, superintendant à Adam Tila ; par M. W. Marillier, superintendant de la plantation de thé à Lungla, et par les superintendants des plantations à Burnie-Braes, Loobacherra, Kalaincherra et Sandhura (1).

Les résultats peuvent être groupés en trois catégories :

I. Les cas où la proportion des personnes inoculées ou le nombre de cas de choléra qui apparurent dans la population étaient trop faibles pour fournir une démonstration ;

II. Le cas où les résultats apparurent clairement, mais n'étaient que très légèrement favorables ; et

III. Résultats clairs et satisfaisants.

I. La première catégorie comprend des plantations de thé en Assam, et les troupes britanniques à Dinapore et Cownpore. Voici les détails.

Dans le deuxième bataillon du régiment de Manchester, à Dinapore, il y eut, 2 à 6 jours après la date des inoculations :
Parmi 729 non-inoculés : 6 cas (0,82 o/o) avec 3 décès (0,41 o/o),
Parmi 193 inoculés : pas de cas.

(1) Les mémoires publiés par ces observateurs sont cités à la Bibliographie ; deux ou trois autres, insérés dans l'*Indian Medical Gazette*, ne sont pas à ma portée en ce moment.

Dans les troupes britanniques à Cownpore, 13 mois après les inoculations :
Parmi 797 non inoculés : 19 cas (2,38 o/o) avec 13 décès (1,63 o/o),
Parmi 75 inoculés : pas de cas.

A la plantation de thé Adam Tila :

657 non-vaccinés restèrent indemnes,

318 vaccinés eurent 2 cas (0,63 o/o) avec 1 décès (0,31 o/o).

Aux plantations de thé Kalacherra, Chargola. Pallarbund et Lungla :
Parmi 4.747 non-inoculés, il y eut en tout 12 cas (0,25 o/o), 9 décès (0,18 o/o),
Parmi 1.374 inoculés, il y eut 1 cas (0,07 o/o), 1 décès (0,07 o/o).

II. Un résultat clair, mais peu favorable, fut observé lorsque l'épidémie apparut dans un régiment britannique après un intervalle de 14 à 15 mois après la vaccination. Ce fut dans le régiment de East Lancashire, à Lucknow, qui avait été vacciné juste au début des opérations aux Indes, et n'avait reçu que de faibles doses de vaccins (1/20 d'une culture sur gélose par personne). Ce fut cette observation, plus tard confirmée par celles faites à Calcutta, qui donna le premier renseignement sur la durée de l'immunité produite par les petites doses du début. La proportion de cas et de morts fut comme il suit :
640 non-vaccinés eurent 120 cas (18,75 o/o), 79 décès (12,34 o/o),
133 vaccinés eurent 18 cas (13,53 o/o), 13 décès (9,77 o/o).

III. La troisième catégorie, celle où des résultats satisfaisants furent obtenus, comprend :

a) Des observations sur l'effet de petites doses des deux vaccins, les inoculations étant pratiquées au milieu d'une épidémie bien localisée : prison de Gaya ;

b) Observations sur l'effet de fortes doses administrées pendant une épidémie locale : prison de Durbhanga ; camp de coolies des ingénieurs du chemin de fer Assam-Birmanie, à Margherita ;

c) Observations continues, s'étendant sur une période de deux ans (738 jours), faites par l'Office Municipal de Santé à Calcutta dans les « basties » à choléra endémique de cette ville, et se rattachant à des doses faibles et moyennes du premier et des deux vaccins ; et

d) Observations prolongées pendant quatre ans et demi sur des personnes inoculées avec de fortes doses de vaccins : plantations de thé à Catchar (Assam).

Voici les détails :

a) Observations dans la prison de Gaya :

Au mois de juillet 1894, une épidémie d'une gravité considérable éclata dans le district de Gaya. Le choléra fit son apparition dans la prison le 9 juillet. Du 9 juillet au 2 août, on enregistra sur une population de 430 personnes 34 cas dont 20 avec issue mortelle. Le 18 juillet, c'est-à-dire en pleine épidémie, une moitié de la population prisonnière composée d'hommes et de femmes, consentit à se faire vacciner ; l'autre moitié, composée pareillement, est restée non vaccinée. Ce fut la première occasion où les opérations furent pratiquées dans une prison du gouvernement, et les doses qu'on injecta furent très réduites. Les deux catégories de prisonniers se trouvaient dans des conditions identiques, au point de vue de la nourriture, de l'eau, de l'habitation, du travail, etc. La vaccination a donc été pratiquée dans des conditions particulièrement favorables pour enregistrer les résultats ; par sa précision, elle équivalait pour ainsi dire à une expérience de laboratoire.

Pendant les cinq premiers jours consécutifs à la première injection, le résultat fut le suivant :

210 non-vaccinés, 7 cas (3,33 o/o), 5 morts (2,38 o/o),
212 vaccinés, 5 cas (2,36 o/o), 4 morts (1,89 o/o) ;

en d'autres termes, pendant les cinq premiers jours, la morbidité et la mortalité furent à peu près les mêmes dans les deux groupes.

Pendant les cinq jours consécutifs à la seconde injection :

197 non-vaccinés, 9 cas (4,57 o/o), 4 morts (2,03 o/o),
206 vaccinés, 3 cas (1,46 o/o), 1 mort (0,48 o/o).

Enfin, pendant les quatre derniers jours de l'épidémie :

192 non-vaccinés, 4 cas (2,09 o/o), 1 mort (0,51 o/o),
201 vaccinés, 0 cas, 0 mort.

Les vaccinés ont donc manifesté une résistance appréciable ; celle-ci s'est traduite à la fin de l'épidémie par un nombre total de morts deux fois moins grand que chez les non-vaccinés.

Le chirurgien lieutenant-colonel Macrae, l'auteur du rapport sur cette épidémie, termine en disant que « les résultats obtenus dans la prison de Gaya indiquent que l'effet des vaccinations est incontestable ».

b) (1). La relation d'une épidémie observée par le chirurgien capitaine Harold Brown dans la petite prison de Durhhanga, fournit de nouveaux renseignements. Cette fois, on pratiqua les

inoculations en injectant d'emblée le vaccin exalté, sans immunisation préalable par le virus atténué, comme il sera expliqué plus bas. Les doses injectées furent beaucoup plus fortes qu'à la prison de Gaya, et déterminèrent une réaction plus intense et des résultats bien plus rapidement décisifs. Pour la réaction vaccinale, Brown, qui s'injecta de ce vaccin, raconte avoir ressenti une demi-heure après, au niveau de la piqûre, une douleur qui devint peu à peu extrêmement vive ; sa température monta à 40°. Toutes les personnes injectées eurent de la fièvre et de la douleur, mais à des degrés variés.

Pour donner une idée de la gravité de l'épidémie, il suffira de dire qu'avant qu'on ne commençât les injections,il y avait eu déjà 14 personnes atteintes de choléra avec 10 morts, et que, jusqu'à la fin de l'épidémie, sur 30 individus attaqués, 24 moururent. Dans un cas, la mort est survenue une heure et demie après le début de la maladie ; dans un autre cas, 2 heures après ; dans plusieurs cas, la maladie n'a duré que 3 ou 4 heures.

Pour pratiquer les inoculations, on demanda aux prisonniers de se mettre en rangs, et l'on offrit le traitement alternativement à chaque deuxième individu. On fut obligé cependant d'accorder le traitement aussi à quelques-uns des autres. Le nombre d'inoculés exposés à cette épidémie fut de 110, et de non inoculés, de 99. Après la date de la vaccination, l'épidémie ne dura que quatre jours, mais la différence dans la condition des deux groupes de prisonniers s'établit nettement.

Le résultat fut :

Sur les 110 vaccinés : 5 cas (4.5 o/o), 3 morts (2,7 o/o).

Sur les 99 non vaccinés : 11 cas, tous mortels (11,1 o/o).

b (2). La même méthode de vaccination fut suivie à Margherita, sur le Brahmapoutre, dans une épidémie bien localisée et de grande sévérité.

L'importance qui s'attache à cette expérience réside dans le fait que l'épidémie se prolongea, je crois, une quinzaine de jours au-delà des 4 premiers jours consécutifs à la vaccination. Le choléra éclata dans un camp de coolies préposés aux travaux préparatoires de construction du chemin de fer Assam-Birmanie, et escortés par un détachement de la police militaire. Le chirurgien capitaine Christian Hare, chargé des inoculations anticholériques dans la vallée du Brahmapoutre, fut aussitôt mandé et pratiqua les inoculations sur 196 coolies, 147 restant

non vaccinés. La différence de sensibilité entre les deux groupes s'établit rapidement avec le résultat suivant (1) :

147 coolies non vaccinés eurent 33 cas (22.45 o/o) avec 29 morts (19,25 o/o).

196 vaccinés eurent 4 cas (2.04 o/o) avec 4 morts (2,04 o/o.

c) Rapport de l'Office de santé sur les inoculations à Calcutta.

A priori dans une ville aussi peuplée que Calcutta, qui compte avec les environs près d'un million d'habitants, les vaccinations ne seraient démonstratives que si l'on pouvait vacciner un très grand nombre de sujets, ce qui n'était évidemment pas praticable. Il a fallu se rabattre sur un autre moyen qui se présenta du reste sans qu'au début on cherchât à l'obtenir sciemment. En s'efforçant de vacciner le plus grand nombre possible de gens, il est inévitablement arrivé que, dans une grande proportion de maisons, une partie seulement des membres des familles se soumirent à l'opération.

Comme les personnes appartenant à la même famille vivaient dans des conditions similaires, on réalisait dans chacune de ces maisons une vraie expérience avec témoins.

Il résulte du rapport officiel du directeur de l'Office de santé que, pendant les deux années d'étude, 1895 et 1896, il a été vacciné 7.690 personnes, réparties en plusieurs centaines de maisons. Sur ce nombre 77 habitations ont été visitées par le choléra. Dans une seulement de ces habitations, tous les membres de la famille avaient été vaccinés ; les 76 autres contenaient chacune quelques personnes, parfois la majorité, qui étaient restées non vaccinées. En tout, dans les 77 habitations, il y avait 654 personnes non vaccinées et 402 personnes vaccinées.

En faisant le bilan des victimes du choléra dans ces 77 maisons, on a trouvé que :

Sur 654 non vaccinés, il y a eu 71 morts (10,86 o/o),

Sur 402 vaccinés, il y a eu 12 morts (2,99 o/o).

Ces nombres, instructifs en eux-mêmes, le deviennent bien davantage lorsqu'on cherche à démembrer la statistique de façon à se rendre compte de l'époque à laquelle les décès se sont produits.

On voit alors que, dans les quatre premiers jours qui ont suivi l'injection du premier vaccin, il y a eu des cas de choléra dans les deux groupes, moins cependant dans celui des vaccinés.

(1) Le rapport détaillé n'est malheureusement pas en ma possession en ce moment.

A. Dans les quatre premiers jours :

167 non-vaccinés, 6 morts (3,59 o/o),
259 vaccinés, 5 morts (1,93 o/o).

B. Pendant les quatorze mois suivants (437 jours) :

502 non-vaccinés eurent 42 morts (8,37 o/o),
269 vaccinés, 1 mort (0,37 o/o).

C. Au delà de quatorze mois et jusqu'au 738e jour :

238 non-vaccinés, 23 morts (9,66 o/o),
96 vaccinés, 6 morts (6,25 o/o).

Cette dernière catégorie de cas, qui se produisirent dans la période consécutive aux premiers quatorze mois après la vaccination, se trouva en coïncidence frappante avec l'observation faite dans le régiment de East Lancashire et relatée plus haut, et indiqua que l'effet des petites doses employées au début de ma campagne s'épuisait au delà de cette période. Ces observations nous conduisirent à augmenter les doses, dans l'espoir de prolonger leur effet immunisant. A juger d'après la dernière série d'observations que je vais maintenant citer, cette espérance paraît avoir été réalisée.

d) Observations sur les plantations de thé à Catchar.

Jusqu'à l'année 1895, j'employais toujours deux vaccins ; le premier était, comme je l'ai déjà dit, une culture atténuée par l'oxygène de l'air ; le second était un virus exalté par des passages. Environ 1/3 des personnes inoculées avec le vaccin atténué ne s'étaient cependant pas présentées le jour de la réinoculation. Je me demandai donc s'il ne serait pas possible de simplifier la méthode et d'injecter le virus exalté d'emblée.

Avant d'adopter ce plan, je me fis injecter par le Dr Arthur Powell, trois ans après la date de mon inoculation à Paris, une dose triple de virus de passage vivant. Comme il n'en résulta aucun trouble sérieux, Powell vaccina de la même manière, et en employant des doses élevées, notamment jusqu'à 1/6 d'une culture sur gélose, 1123 personnes, dans les plantations de thé de Catchar dont il avait la charge médicale ; aucune d'elles ne fut sérieusement malade.

Le nombre total de sujets vaccinés dans ces plantations, y inclus ceux qui avaient été inoculés précédemment par le capitaine Hare et moi, fut d'un peu plus de 6.500. Dans un rapport publié par Powell en 1899, où il fait le bilan de toutes ces opé-

rations depuis le mois d'avril 1896 jusqu'au mois de décembre 1899, nous trouvons les chiffres suivants :

Sur 6.549 non vaccinés, il y eut 198 cas, 124 morts.

Sur 5.778 vaccinés, 27 cas, 14 morts.

Parmi les vaccinés, la mortalité, durant cette longue période, fut donc 7, 11/14 fois plus faible que parmi les non-vaccinés.

*
* *

En passant en revue les expériences exposées en détail dans les pages précédentes, un fait en ressort qui est propre au choléra et qui, au premier abord, me parut bien déconcertant. Je le crois cependant établi par la totalité des observations recueillies aux Indes Contrairement à ce que l'on sait pour la variole et à ce qui fut obtenu plus tard dans le cas de la peste, les personnes vaccinées contre le choléra ne parurent guère bénéficier de leur vaccination, s'ils contractaient la maladie : celle-ci évoluait chez elles à peu près avec la même gravité que chez les non-vaccinées, le taux de mortalité étant sensiblement le même chez les unes que chez les autres.

Ainsi, dans le campement des coolies occupés à la construction du chemin de fer d'Assam-Birmanie, il y a eu, comme nous l'avons vu, parmi les non-vaccinés, sur 33 malades, 29 morts ; parmi les vaccinés, sur 4 malades, 4 morts. Dans la prison de Durbhanga, sur 11 malades non vaccinés, il y a eu 11 morts ; sur 5 malades vaccinés, il y a eu 3 morts. Dant la prison de Gaya, sur 20 malades non vaccinés, il y a eu 10 morts ; sur 8 malades vaccinés, il y a eu 5 morts. Dans les plantations de thé en Assam, il y a eu 124 morts sur 198 malades non vaccinés et 14 morts sur 27 malades vaccinés. Dans le régiment de East Lancashire à Lucknow, les 120 cholériques non vaccinés ont donné 79 morts, alors qu'il y a eu 13 morts sur les 18 cholériques vaccinés.

Il s'en suit donc qu'une fois que le choléra est déclaré, la marche ultérieure de la maladie n'est pas influencée d'une façon appréciable par la vaccination antérieure.

*
* *

Voici les conclusions que je considère comme établies par les études aux Indes :

L'effet protecteur de l'injection des vaccins anti-cholériques est appréciable dès les premiers jours après l'opération et est accé-

léré par l'augmentation de la dose, dans les limites indiquées plus haut. Cet effet s'accentue rapidement pendant les premiers 4 jours et dure, dans les cas où des doses modérées sont employées, pendant 14 mois environ, après quoi il commence à sensiblement diminuer et probablement disparaître. En employant des doses fortes, un effet beaucoup plus durable paraît être assuré.

Pendant la période de son activité, le vaccin réduit, dans la population protégée, le nombre des cas au-dessous du dixième de ceux qu'on observe dans les non-vaccinés.

L'issue de la maladie, chez les personnes vaccinées, n'est pas appréciablement influencée par leur état de vaccination.

*
* *

Depuis 1896, le gouvernement de l'Inde a installé un laboratoire permanent pour la pratique de ces inoculations. Ce laboratoire est à Purulia, sur le chemin de fer Bengale-Nagpour, au centre d'un important mouvement d'émigration. Son premier directeur fut le chirurgien capitaine Vaughan auquel deux aides-chirurgiens furent attachés. Le principal objet des opérations de ce laboratoire est d'appliquer la vaccination aux émigrants-coolies qui se dirigent, des régions centrales de l'Inde, à l'Est, vers la vallée du Brahmapoutre et l'Assam inférieur. C'est par cette émigration — qui est plus intense dans certaines saisons — que l'on croit que le choléra est propagé annuellement du bassin du Gange au delà des confins orientaux de l'Inde propre. L'établissement de deux autres centres d'opérations, un à Calcutta et un autre sur les bords du Brahmapoutre, a été projeté.

*
* *

Pour terminer cette revue, il y a à signaler l'importante extension que la méthode de vaccination appliquée au choléra reçut en Angleterre et en Allemagne.

Déjà dans le courant de mes études de 1890-1893, à l'Institut Pasteur, je m'assurai que les procédés d'immunisation qui s'appliquaient au vibrion cholérique étaient également applicables au bacille typhique. Aussi, en mars 1894, durant mes travaux aux Indes, M. E. H. Hankin, bactériologiste du gouvernement à Agra, qui m'avait rendu de très importants services au début de mes opérations, et dans le laboratoire duquel se préparaient à ce

moment les vaccins pour mes inoculations, s'injecta-t-il, à mon inspiration, un vaccin typhique préparé suivant la méthode de vaccination anti-cholérique. Dans son Rapport Annuel au gouvernement pour l'année 1894 (publié à Allahabad, *Imprimerie du Gouvernement*, 1895), M. Hankin dit à propos de l'effet probable de cette opération : « Si les inoculations anti-cholériques de Haffkine viennent à être prouvées comme efficaces, il est très probable que, par analogie, des inoculations semblables protégeront contre la fièvre typhoïde ».

En 1896, le problème fut en effet entrepris par le Dr A. E. Wright de Netley et son assistant, le chirurgien-major D. Semple. « Il y a plus d'un an », disent ces auteurs (*British medical Journal*, 30 janvier 1897), « M. Haffkine suggéra à l'un de nous que la méthode de vaccination qui se montra si efficace pour combattre les épidémies de choléra aux Indes, pourrait, *mutatis mutandis*, être appliquée aussi à la prophylaxie de la fièvre typhoïde. Depuis ce temps, cette question a constamment occupé notre attention, et nous avons graduellement élaboré la méthode de vaccination antityphique que nous décrivons brièvement dans cet article. Nos premières vaccinations contre la fièvre typhoïde furent faites au mois de juillet et d'août de l'année dernière. Ces vaccinations furent relatées par l'un de nous dans le *Lancet* du 19 septembre 1896. Environ deux mois plus tard, le professeur Pfeiffer publia, en collaboration avec le Dr Kolle, un article sur « Deux cas de vaccination typhique ». La méthode d'inoculation de ces auteurs est exactement semblable à celle que nous avions adoptée précédemment. Comme la nôtre, elle est basée sur les méthodes employées avec tant de succès par M. Haffkine dans ses inoculations anticholériques ».

MM. Pfeiffer et Kolle, dans leur mémoire de 1896 (*Deutsche med. Woch.*, n° 46), expliquent leur plan d'inoculation ainsi :

« Haffkine et nombre de médecins sous sa direction ont inoculé, dans ces dernières années, aux Indes, plus de 100.000 personnes contre le choléra asiatique ».« De nombreuses statistiques et des observations soigneuses ont été faites sur des groupements d'individus dont une partie avait été inoculée et l'autre était restée non inoculée, afin d'établir leur sensibilité à l'infection cholérique. Les résultats consignés, entre autres, par des autorités médicales anglaises ont mis à peu près hors de toutes contestations le fait que les personnes inoculées d'après les procédés

de Haffkine se trouvent, à un degré considérable, à l'abri de l'infection naturelle du choléra ». Les auteurs relatent ensuite une série importante d'expériences de laboratoire, applicables à la fois au vibrion cholérique et au bacille de la fièvre typhoïde, et confirmant d'une façon frappante les expériences faites sur l'homme aux Indes. De l'analogie entre les 2 microbes, ils en concluent qu'il est probable que l'homme, inoculé avec une préparation de bacilles typhiques, analogue au vaccin contre le choléra, se trouverait également résistant à la fièvre typhoïde. Ils recommandent donc une semblable opération, comme mesure à appliquer à des troupes engagées en campagne de guerre.

Cette recommandation fut suivie pour la première fois dans l'armée britannique pendant la guerre sud-africaine de 1899-1902, grâce aux efforts du Pr A. E. Wright. Les résultats furent si encourageants que récemment cette inoculation a été adoptée en Allemagne pour les troupes expédiées dans l'Afrique du Sud-ouest et admise aussi comme pratique régulière pour les recrues anglaises envoyées aux Indes. L'étude des vaccinations anti-typhiques fera prochainement l'objet d'une revue spéciale dans ce *Bulletin*.

* * *

Une autre application d'une importance encore plus considérable fut l'inoculation anti-pesteuse, à laquelle nous espérons consacrer la prochaine revue.

BIBLIOGRAPHIE

P. Brouardel, Charrin et Albarran. — Rapport sur les essais de vaccination cholérique entrepris en Espagne par M. le Dr Ferran, présenté au ministre du Commerce. *Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, tome XIV, août 1885.

W. M. Haffkine. — Sur le choléra asiatique chez le cobaye, *C. R. Société de Biologie*, 9 juillet 1892. Sur le choléra asiatique chez le lapin et le pigeon, *ibid.* 16 juillet 1892. Inoculation des vaccins anticholériques à l'homme, *ibid*, 30 juil. 1892.

Dr Iawin. — Immunisation par les vaccins anticholériques vivants, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 709.

Dr Tamamcheff. — Vaccins phéniqués de Haffkine, *ibidem*, p. 713.

E. H. Hankin. — Remarks on Haffkine method of protective inoculation against cholera, *British Medical Journal*, 10 sept. 1892.

A. E. Wright and Surgeon-Captain D. Bruce. — On Haffkine's method of vaccination against asiatic cholera, *Brit. Med. Journal*, 4 février 1893.

W M Haffkine. — A lecture on anticholeraic inoculation, *Brit. Med. Journal* et *The Lancet*, 11 février 1893.

W. M. Haffkine. — Vaccination against asiatic cholera, *Indian Medical Gazette*, Calcutta, avril 1893.

Surgeon-Captain C. C. Manifold, I. M. S. — Report of a case of inoculation with carbolised anti-choleraic vaccine (Haffkine), *ibidem*.

W.M. Haffkine, E. H. Hankin et Surgeon-Major, Ch. A. Owen, I. M. S. — Technique of Haffkine's anti-cholera inoculation, *Indian Medical Gazette*, juin 1894.

W. J. Simpson, M. D., F. R. C. P., Health officer, Calcutta. — The introduction of anti-choleraic vaccination in Calcutta, *ibidem*.

Surgeon-Major R. Macrae, I. M. S. Superintendent and civil surgeon of Gya district, — Cholera and preventive inoculation in Gya Jail, *Ind. Med. Gaz.*, septembre 1894.

W. J. Simpson. — Additional observations on anti-choleraic inoculations in India, *Ind. Med. Gaz.*, novembre 1894.

W. J. Simpson. — Cholera in Calcutta in *1894* and anti-choleraic inoculation. *Health Officer's Annual Report on the Health of Calcutta for 1894.*

W. M. Haffkine. — Anti-choleraic inoculation in India, communication to the 1st Indian Medical Congress, 28 décembre 1894. — Dicussion on W. M. Haffkine's communication. *Transactions of the 1st Indian Medical Congress*, pp. 31 38, Calcutta, 1895, et *Indian Medical Gazette*, janvier et mars 1895.

Arthur Powell, B. A. — Results of Haffkine's anti-cholera inoculations in Cachar, *Ind. Med Gaz.*, juillet 1895

W. Mason. Manager of the Pallarbund tea garden. — Anti-cholera inoculation bulletin, *ibidem*.

Dr **A. Allen.** — Anti-cholera inoculations with returns of cholera cases in the Kalacherra and Chargola tea gardens, *Ind. Med. Gaz.*, août 1895.

W. J. Simpson. — Bulletins from Calcutta Municipal Laboratory : anti-choleraic inoculations in Calcutta, *Ind. Med. Gaz.*, 1895-1896.

W. M. Haffkine. — Anti-cholera inoculation, Report to the Government of India, Calcutta, Thacker, Spink et Co., 1895, et *Indian Medical Gaz.*, octobre 1895.

W. M. Haffkine. — A lecture on vaccination against asiatic cholera, *Brit. Med. Journal*, *21* décembre 1895. Voir dans *The Lancet*, 21 décembre 1895.

Surgeon-Captain Christian Hare, I. M. S. — Technique de la culture des vaccins anti-cholériques. Technique de la préparation du vaccin cholérique exalté. Inoculation des coolies de Kassia Hills *Ind. Med. Gaz.* 1895-1896.

Chr. Hare. — Notes on Dr Haffkine's anti-cholera inoculations in Assam, Cachar and Sylhet. from October 1894 to July 1895, *Ind. Med. Gaz.*, janvier 1896.

Surgeon-Captain E. Harold Brown. — Anti choleraic inoculation during an outbreak of cholera in the Durbhunga Jail, *Ind Med. Gaz.* juillet 1896.

W. M. Haffkine. — On the inoculation of coolies. *Ibidem*.

Arthur Powell. — Results of Haffkine's anticholera inoculations. *The Lancet*, 18 juillet 1896.

W. J. Simpson. — Two years of anti-choleraic inoculations in Calcutta, Report to the chairman of the Corporation of Calcutta, et *Ind. Med. Gaz*, août *1896*.

W. M. Haffkine — On preventive inoculations, *Proceedings of the Royal society*, t. LXV, *The Lancet*, 24 juin *1899*, et *Brit. Med Journal*, 1er juillet 1899

Arthur Powell, B. A. — Further results of Haffkine's anti-cholera inoculations, *Journal of Tropical Medicine*, décembre 1899.

R Pfeiffer et **E. Friedberger.** — Weitere Beiträge zur Theorie der bakteriolytischen Immunität. *Centralbl. f. Bakter.*, t. XXXIV, 1903.

R. Strong. — Some questions relating to virulence of micro-organisms, vith particular reference to their immunizing power. *Bulletin n° 21 of the Bureau of Government Laboratories*, Manila, octobre 1904.

E. H. Hankin. — *Annual Report of the Chemical Examiner and Bacteriologist to the Governments of the North Western Provinces and Oudh and of the Central Provinces for the year 1894.* Allahabad, Government Press, 1895.

A. E. Wright et **Surgeon Major Semple.** — On vaccination against typhoid fever. *Brit. Med. Journal*, 30 janvier *1897*.

Pfeiffer et **Kolle.** — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. *Deutsche mediz. Woch.*, *1896*, n° 46.

A. E. Wright. — A short treatise on anti-typhoid inoculation. London, Archibald Constable and Co, 1904.

LAVAL. — IMPRIMERIE L. BARNÉOUD ET Cie.